

日米欧三薬局方検討会議（PDG）における G-07 Elemental Impurities -Procedures 調和案（Stage 2）と日局一般試験法「2.66 元素不純物試験法」及び「2.66 元素不純物（案）」の関係並びに今後の予定について

2020年3月
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査マネジメント部

G-07 Elemental Impurities -Procedures 調和案（以下、「本調和案」）は2015年よりICH Q3Dガイドラインに対応して製剤等に含まれる元素不純物を測定するための試験法としてPDGにおいて調和検討が進められてきた試験法であり、今般、Stage 2 意見募集が実施される運びとなりました。意見募集を開始するにあたり、本調和案と既収録の日局一般試験法「2.66 元素不純物試験法」及びその改正案である「2.66 元素不純物（案）」（第十八改正日本薬局方で改正予定）の関係と、今後の予定についてご紹介致します。

元素不純物の管理に対する日局の対応に関して、「第十八改正日本薬局方作成基本方針について」（2016年8月25日付け厚生労働省 薬事・食品衛生審議会答申）に基づき、本調和案を参考に日局一般試験法「2.66 元素不純物試験法」が作成され、第十七改正日本薬局方第二追補（2019年6月28日告示）にて新規収録されました。その際、本一般試験法には元素不純物の具体的な管理規定は含まれないため、併せてICH-Q3Dを踏まえた管理規定を示した参考情報「G1. 製剤中の元素不純物の管理」も同時に収録されました。

この施行に際して2019年6月28日付けで発出された通知¹の中で「今後、一定の猶予期間を設けた上、ICH-Q3Dを踏まえた管理規定を第十八改正日本薬局方により措置する予定である。」とされており、一般試験法「2.66 元素不純物試験法」と参考情報「G1. 製剤中の元素不純物の管理」を統合し、試験法名を改めた「2.66 元素不純物」を第十八改正日本薬局方に収録することとし、本改正案について2019年9月に日本薬局方収録原案に関する意見募集を行いました。

本調和案の仮訳には、一般試験法「2.66 元素不純物試験法」（第十七改正日本薬局方第二追補）との相違点がありますが、調和合意の際に日局独自記載事項とする方針について米国薬局方及び欧州薬局方より同意を得ている部分があります。そこで、日局独自記載事項とする予定の内容を以下のとおり仮訳中でお示しします。

1～5ページ：本調和案の仮訳

6～11ページ：本調和案の仮訳に日局独自記載予定の内容を「◇ ◇」で囲んで反映したもの

今回の意見募集を経て、本調和案がPDGにて調和合意された際には、「2.66 元素不純物」（第十八改正日本薬局方）の「II. 元素不純物試験法」の項について調和文書を反映する改正作業を開始する予定です。調和文書を反映する日局改正は、第十八改正日本薬局方第一追補以降となる見込みであり、その際には改めて日局収録案としての意見募集を実施いたします。

以上

¹：第十七改正日本薬局方第二追補の制定に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて（2019年6月28日付け薬生薬審発0628第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）

1 【調和案仮訳】

2 元素不純物試験法

3 はじめに

4 この試験法では、元素不純物のレベルを評価するための二つの分析手順(手順1及び2)とバリデーション要件
5 を示す。以下に規定するバリデーション要件を満たすのであれば他の分析手順を用いてもよい。被験試料の化
6 学的組成及び対象元素の規格限度値は非常に多様であるため、全ての被験試料に対して、適切な試料調製法及
7 び測定法を示すことは困難である。したがって、バリデーションにより、その分析手順が対象とする被験試料
8 に用いるのに適切であることを確認する。同じ試料を分析し、当該分析により分析手順1又は2と同等の結果
9 が得られるか否かを確認する必要はない。

10 元素不純物は至るところに微量でも存在している可能性がある。したがって、試験に当たっては、試料中へ
11 の汚染を避けるよう特別の注意を払う必要がある。

12 試料調製法

13 試料調製の種類には未処理試料、水溶液、有機溶媒溶液、分解処理溶液が含まれる。被験試料の性質に応じ、
14 適切な調製方法を選択する。試料調製法が医薬品各条に規定されていないときは、適切にバリデートされた調
15 製法を使用しなければならない。調製法を以下に示すが、これに限られるものではない。適切なシグナル強度
16 を得るために被験試料へ分析対象元素を添加する必要がある場合には、当該分析対象元素を、可能であれば同
17 じスパイク溶液を用いてブランクにも添加するべきである。被験試料には、試料調製法の手順を実施する前に
18 スパイク溶液を添加しなければならない。標準溶液には、複数の分析対象元素が含まれていてもよい(注：定量
19 試験に用いる場合、被験試料を適切に取り扱う。例えば、揮発性溶液はピペットを用いて容量を量り、粘性溶
20 液は質量を量る。)。

21 未処理試料：液体試料、又は溶媒に溶解することなく測定可能な分析手順に用いる。

22 水溶液：試料が水性溶媒に可溶な場合に用いる。

23 有機溶媒溶液：試料が有機溶媒に可溶な場合に用いる。

24 分解処理溶液：通例、被験試料が水にも有機溶媒にも溶解しない場合に用いる。分解処理溶液を得るために、
25 全てを分解することが望ましい。被験試料の分解には、以下に示す密閉容器内分解法又はそれに類似した方
26 法を用いる。

27 密閉容器内分解：この試料調製法は密閉容器内分解装置を用いて濃い酸の中で被験試料を分解する方法である。
28 密閉容器内分解は揮発性不純物の損失を最小限にできる。試料マトリックスを構成する物質により、選択す
29 べき濃い酸は異なる。どのような濃い酸を使用してもよいが、それぞれの濃い酸には固有の安全性のリスク
30 がある。そのため、適切な安全上の予防措置を常に行うべきである(注：用いる分解装置の要件を満たすよう
31 に、使用する重量や容量を調整してもよい。)。

32 広く適用可能な一例を以下に示す。被験試料0.5 gを5 mLの新たに調製した濃い酸で脱水及び前分解する。
33 ドラフトチャンバー内で緩く覆った状態で30分間静置する。10 mLの濃い酸を追加し、密閉容器内分解手法を
34 用いて、透明な溶液が得られるまで、分解又は抽出を行う。必要な場合は、濃い酸5 mLを繰り返し追加する
35 (注：密閉容器内分解が必要な場合は、安全に使用するために容器の使用手順に従う。)。

36 分析手順のバリデーションを行う際には、透明な溶液が調製されることが望ましい。透明な溶液が得られな
37 い場合は、適切なバリデーションにより試験方法の使用目的に適した回収率が得られることを保証すべきであ
38 る。

39 試薬：試料や標準溶液の調製に用いる全ての試薬は試験の目的にかなった純度でなければならない。

40 分析手順1及び2

41 適切な標準物質を用いた検量線作成とシステム適合性の評価は、一連の試験ごとに行われるべきである。

42 方法と検出技術

43 分析手順1は、一般的に誘導結合プラズマ発光分光法(ICP-AES又はICP-OES)による検出が適した元素不
44 純物に適用可能である。分析手順2は、一般的に誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)による検出が適した
45 元素不純物に適用可能である。初回使用開始前に、以下のバリデーションの要求事項に合致することを確認す
46 ることによって、装置と被験試料にとってその方法が適切であることを検証すべきである(手順の検証)。

47 分析手順1：ICP-OES

48 標準溶液1：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象元素 1.5Jを含む。

49 標準溶液2：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象元素 0.5Jを含む。

50 試料原液：上記の試料調製法に従い調製する。必要に応じて試料を冷却する。水銀の定量の際は、適切な安定
51 剤を加える。

52 試料溶液：試料原液を適切な溶媒で希釈し、分析対象元素の最終濃度を検量線範囲内に調整する。

53 ブランク：試料溶液と同一のマトリックス溶液

54 元素分光システム

55 モード：ICP

56 検出器：光学検出システム

57 洗浄液：希釈溶媒

58 検量線：標準溶液1, 標準溶液2, ブランク

59 システム適合性試験用溶液：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に検量線範囲内のある濃度の分析対象元素
60 が含まれる標準溶液

61 システム適合性の要件

62 装置の稼働安定性：試料溶液の測定前後のシステム適合性試験用溶液から得られた結果を比較する。

63 適合基準：各分析対象元素について、システム適合性試験用溶液の理論濃度からの偏差が20%以下(注：試
64 料の無機物含量が高い場合は、システム適合性試験用溶液導入前に、キャリーオーバーが最小限となるよ
65 うにシステムをよく洗浄し、ブランクの測定により確認する。)

66 分析：製造業者の指定するプログラムや波長に従い分析する。元の被験試料当たりの元素不純物量を算出す
67 る[注：マトリックスによる干渉(例：波長のオーバーラップ)を補正するために適切な対策を講じなければ
68 ならない。]

69 分析手順2：ICP-MS

70 標準溶液1：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象元素 1.5Jを含む。

- 71 標準溶液2：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象元素 0.5Jを含む。
- 72 試料原液：上記の試料調製法に従い調製する。必要に応じて試料を冷却する。水銀の定量の際は、適切な安定
- 73 剤を加える。
- 74 試料溶液：試料原液を適切な溶媒で希釈し、分析対象元素の最終濃度を検量線範囲内に調整する。
- 75 ブランク：試料溶液と同一のマトリックス溶液
- 76 元素分光システム
- 77 モード：ICP {注：冷却噴霧室(スプレーチャンバー)付装置が有効な場合がある[衝突(コリジョン)セル又は反
- 78 応(リアクション)セルの使用も有益であろう。]。}
- 79 検出器：質量分析計
- 80 洗浄液：希釈溶媒
- 81 検量線：標準溶液1, 標準溶液2, ブランク
- 82 システム適合性試験用溶液：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に検量線範囲内のある濃度の分析対象元素
- 83 が含まれる標準溶液
- 84 システム適合性の要件
- 85 装置の稼働安定性：試料溶液の測定前後のシステム適合性試験用溶液から得られた結果を比較する。
- 86 適合基準：各分析対象元素について、システム適合性試験用溶液の理論濃度からの偏差が20%以下(注：試料
- 87 の無機物含量が高い場合は、システム適合性試験用溶液導入前に、キャリーオーバーが最小限となるように
- 88 システムをよく洗浄し、ブランクの測定により確認する。)
- 89 分析：製造業者の指定するプログラムと m/z に従い分析する。元の被験試料当たりの元素不純物量を算出す
- 90 る[注：マトリックスによる干渉(例：ヒ素の検出における塩化アルゴンの干渉)を補正するために適切な対
- 91 策を講じなければならない。]

92 分析法のバリデーション要件

- 93 すべての分析法は以下に示すバリデーション要件に従ってバリデートされ、許容範囲内にあることが示され
- 94 なければならない。ある分析法が許容範囲に入っているかを示すために必要なバリデーションのレベルは、限
- 95 度試験か定量試験かにより異なる。バリデートされ、以下に記載する適合基準を満たす分析法は、使用に適し
- 96 ているとみなされる。

97 限度試験の手順

- 98 限度試験における分析能パラメーターとその許容範囲を以下に規定する。これらの要件を満たすことは適
- 99 切なシステム適合性試験と標準物質を用いてバリデーション試験を行い示されなければならない。試験の妥当
- 100 性は、適切な目標濃度において対象となる各分析対象元素を既知の濃度で添加された被験試料を用いて試験を
- 101 実施することにより示される。

102 検出感度

- 103 標準溶液：分析対象元素の標準物質を試料溶液と同一のマトリックス溶液に1.0Jの濃度で含むように調製した
- 104 もの
- 105 添加試料溶液1：分析対象元素を目標濃度になるように適切な標準物質を添加した試料溶液を、試料調製法の

106 項に従い溶解又は分解して調製する。

107 添加試料溶液2：分析対象元素を目標濃度80%となるように適切な標準物質を添加した試料溶液を、試料調製
108 法の項に従い溶解又は分解して調製する。

109 非添加試料溶液：被験試料を、添加試料溶液と同様の方法で溶解又は分解する。

110 適合基準

111 機器を用いない手順：添加試料溶液1は標準溶液と同等かそれ以上の強度又は例えば色によるシグナル/レ
112 スポンスを示す。添加試料溶液2は添加試料溶液1よりも小さな強度又は例えば色によるシグナル/レス
113 ポンスを示さなければならない(注：各添加試料溶液の強度又は例えば色によるシグナル/レスポンスは、
114 非添加試料溶液の値以上である。)

115 機器を用いた手順：添加試料溶液1の繰り返し測定3回の平均値は、標準溶液の繰り返し測定で得られた平均
116 値の $\pm 15\%$ 以内である。添加試料溶液2の繰り返し測定3回の平均値は、標準溶液のシグナル強度又は値より小さ
117 な値を示さなければならない(注：各添加試料溶液から得られた値を非添加試料溶液から得られた値を用いて
118 補正する。)

119 特異性

120 分析法は、他の分析対象元素など含有の可能性がある成分やマトリックス成分の存在下でも、各分析対象元
121 素を特異的に評価できなければならない。

122 機器分析法における精度(併行精度)

123 試料溶液：分析対象元素の適切な標準物質を目標濃度になるよう添加した、被験試料の独立した6個の試料溶
124 液

125 適合基準

126 相対標準偏差：各分析対象元素について20%以下

127 定量試験の手順

128 定量試験における分析能パラメーターとその許容範囲を以下に規定する。これらの要件を満たすことは適
129 切なシステム適合性試験と標準物質を用いてバリデーション試験を行い示されなければならない。

130 真度

131 標準溶液：適切な標準物質を用いて、試料溶液と同一のマトリックス溶液に0.5 ~ 1.5Jの範囲内で、3水準の
132 濃度の分析対象元素を含む溶液を調製する。

133 試料：試料調製(分解又は溶解)前に、各分析対象元素の適切な標準物質を目標濃度となるように添加した被験
134 試料を調製する。添加された標準物質の濃度は0.5~1.5Jの範囲にあり、少なくとも異なる3濃度なければな
135 らない。

136 適合基準

137 添加回収率：各濃度につき、3回繰り返し調製した試料から得られた添加回収率の平均が70 ~ 150%

138 精度

139 併行精度

140 試料：分析対象元素の適切な標準物質を目標濃度になるよう添加した、被験試料の少なくとも6個の独立し

141 た試料(同一ロットから得る).

142 適合基準

143 相対標準偏差：各分析対象元素について20%以下($n=6$)

144 室内再現性

145 併行精度の分析を、分析日、装置、分析者のいずれか1つ以上を変え、再実施する。この分析結果を併行
146 精度分析の結果と合わせ、総分析数を12とする。

147 適合基準

148 相対標準偏差：各分析対象元素について25%以下($n=12$)

149 特異性

150 分析法は、他の分析対象元素など含有の可能性がある成分やマトリックス成分の存在下でも、各分析対象元
151 素を特異的に評価できなければならない。

152 範囲及び直線性

153 真度の要件を満たすことにより示す。

154 定量限界

155 真度の結果を用いる。

156 50%Jに添加した溶液の真度適合基準に適合した時、50%Jの定量限界が確認できる。

157 適合基準：定量限界は50%J以下でなければならない。

158 用語

159 濃い酸：分析の目的にかなう濃い硝酸，硫酸，塩酸又はフッ化水素酸

160 試料溶液と同一のマトリックス溶液：試料溶液と同一の溶媒組成の溶液。水溶液の場合、試料溶液と同一のマ
161 トリックス溶液は試料溶液と同一の濃度の同一の酸及び水銀の安定化剤が用いられている。

162 分析対象元素：他章で評価が必要とされている元素

163 目標限度値又は目標濃度：評価される元素不純物の許容値。目標限度値を超える場合は被験試料中の元素不純
164 物量が許容値を超えていることを示す。目標限度値は、許容1日投与量(PDEs)を製剤の1日最大投与量で割る
165 ことで見積もることができる。

166 J ：標準溶液及び試料溶液中の対象元素の最終濃度。目標限度値において装置の稼働範囲内に適切に希釈され
167 た対象元素の濃度(w/v)に相当する。もし、希釈が必要なければ、 J は目標限度値に等しい。例えば、一日投与
168 量10 gの経口固形製剤の誘導結合プラズマ発光質量分析法(ICP-MS)を用いた分析における分析対象元素が
169 鉛とヒ素の場合は、これらの元素の目標限度値は0.5 µg/gと1.5 µg/gである。しかしながら、この場合、ICP-
170 MSの直線性の範囲はこれらの元素について0.01 ng/mLから0.1 µg/mLであることが知られている。そのため、
171 装置の直線性の範囲で分析を行うために、少なくとも1：100の希釈係数が必要とされる。 J は鉛とヒ素につい
172 てそれぞれ5 ng/mLと15 ng/mLとなる（注：試料溶液の密度を考慮しなければならない場合がある）。

173 適切な標準物質：「適切な標準物質」が規定されている場合、国家計量機関(National metrology institute：
174 NMI)の認証標準物質(Certified reference materials：CRM)又はNMIのCRMにトレーサブルな標準物質が用
175 いられるべきである。

1 参考【仮訳に日局独自記載事項を反映した案】

2 元素不純物試験法

3 ◇元素不純物試験法は、製剤やその構成成分などに含まれる元素不純物を管理するために用いる方法である。

4 ◇

5 この試験法では、元素不純物のレベルを評価するための二つの分析手順(手順1及び2)とバリデーション要件
6 を示す。以下に規定するバリデーション要件を満たすのであれば他の分析手順を用いてもよい。被験試料の化
7 学的組成及び対象元素の規格限度値は非常に多様であるため、全ての被験試料に対して、適切な試料調製法及
8 び測定法を示すことは困難である。したがって、バリデーションにより、その分析手順が対象とする被験試料
9 に用いるのに適切であることを確認する。同じ試料を分析し、当該分析により分析手順1又は2と同等の結果
10 が得られるか否かを確認する必要はない。

11 元素不純物は至るところに微量でも存在している可能性がある。したがって、試験に当たっては、試料中へ
12 の汚染を避けるよう特別の注意を払う必要がある。

13 ◇注：本試験法において説明されている分析法以外の原子吸光光度法などの方法でも、バリデートされている
14 場合には、分析手順1又は2に対してクロスバリデーションなしに使用できる。 ◇

15 試料調製法

16 試料調製の種類には未処理試料、水溶液、有機溶媒溶液、分解処理溶液が含まれる。被験試料の性質に応じ、
17 適切な調製方法を選択する。試料調製法が医薬品各条に規定されていないときは、適切にバリデートされた調
18 製法を使用しなければならない。調製法を以下に示すが、これに限られるものではない。適切なシグナル強度
19 を得るために被験試料へ分析対象元素を添加する必要がある場合には、当該分析対象元素を、可能であれば同
20 じスパイク溶液を用いてブランクにも添加するべきである。被験試料には、試料調製法の手順を実施する前に
21 スパイク溶液を添加しなければならない。標準溶液には、複数の分析対象元素が含まれていてもよい(注：定量
22 試験に用いる場合、被験試料を適切に取り扱う。例えば、揮発性溶液はピペットを用いて容量を量り、粘性溶
23 液は質量を量る。)。

24 未処理試料：液体試料、又は溶媒に溶解することなく測定可能な分析手順に用いる。

25 水溶液：試料が水性溶媒に可溶な場合に用いる。

26 有機溶媒溶液：試料が有機溶媒に可溶な場合に用いる。

27 分解処理溶液：通例、被験試料が水にも有機溶媒にも溶解しない場合に用いる。分解処理溶液を得るために、
28 全てを分解することが望ましい。被験試料の分解には、以下に示す密閉容器内分解法又はそれに類似した方
29 法を用いる。

30 密閉容器内分解：この試料調製法は密閉容器内分解装置を用いて濃い酸の中で被験試料を分解する方法である。

31 密閉容器内分解は揮発性不純物の損失を最小限にできる。試料マトリックスを構成する物質により、選択す
32 べき濃い酸は異なる。どのような濃い酸を使用してもよいが、それぞれの濃い酸には固有の安全性のリスク
33 がある。そのため、適切な安全上の予防措置を常に行うべきである(注：用いる分解装置の要件を満たすよう
34 に、使用する重量や容量を調整してもよい。)。

35 広く適用可能な一例を以下に示す。被験試料0.5 gを5 mLの新たに調製した濃い酸で脱水及び前分解する。
36 ドラフトチャンバー内で緩く覆った状態で30分間静置する。10 mLの濃い酸を追加し、密閉容器内分解手法を
37 用いて、透明な溶液が得られるまで、分解又は抽出を行う。必要な場合は、濃い酸5 mLを繰り返し追加する
38 (注：密閉容器内分解が必要な場合は、安全に使用するために容器の使用手順に従う。)。

39 分析手順のバリデーションを行う際には、透明な溶液が調製されることが望ましい。透明な溶液が得られな
40 い場合は、適切なバリデーションにより試験方法の使用目的に適した回収率が得られることを保証すべきであ
41 る。

42 試薬：試料や標準溶液の調製に用いる全ての試薬は試験の目的にかなった純度でなければならない。

43 分析手順1及び2

44 適切な標準物質を用いた検量線作成とシステム適合性の評価は、一連の試験ごとに行われるべきである。

45 方法と検出技術

46 分析手順1は、一般的に誘導結合プラズマ発光分光法(ICP-AES又はICP-OES)による検出が適した元素不
47 純物に適用可能である。分析手順2は、一般的に誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)による検出が適した
48 元素不純物に適用可能である。初回使用開始前に、以下のバリデーションの要求事項に合致することを確認す
49 ることによって、装置と被験試料にとってその方法が適切であることを検証すべきである (手順の検証) 。

50 分析手順1：ICP-OES

51 標準溶液1：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象元素 1.5Jを含む。

52 標準溶液2：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象元素 0.5Jを含む。

53 試料原液：上記の試料調製法に従い調製する。必要に応じて試料を冷却する。水銀の定量の際は、◇必要に応
54 じて◇適切な安定剤を加える。

55 試料溶液：試料原液を適切な溶媒で希釈し、分析対象元素の最終濃度を検量線範囲内に調整する。

56 ブランク：試料溶液と同一のマトリックス溶液

57 元素分光システム

58 モード：ICP

59 検出器：光学検出システム

60 洗浄液：◇通例は◇希釈溶媒

61 検量線：標準溶液1, 標準溶液2, ブランク

62 システム適合性試験用溶液：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に検量線範囲内のある濃度の分析対象元素
63 が含まれる標準溶液

64 システム適合性の要件

65 装置の稼働安定性：試料溶液の測定前後のシステム適合性試験用溶液から得られた結果を比較する。

66 適合基準：各分析対象元素について、システム適合性試験用溶液の理論濃度からの偏差が20%以下 (注：試
67 料の無機物含量が高い場合は、システム適合性試験用溶液導入前に、キャリーオーバーが最小限となるよ
68 うにシステムをよく洗浄し、ブランクの測定により確認する。)。

69 分析：製造業者の指定するプログラムや波長に従い分析する。元の被験試料当たりの元素不純物量を算出す

70 る[注：マトリックスによる干渉(例：波長のオーバーラップ)を補正するために適切な対策を講じなければ
71 ならない.]。

72 分析手順2：ICP-MS

73 標準溶液1：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象元素 1.5Jを含む。

74 標準溶液2：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象元素 0.5Jを含む。

75 試料原液：上記の試料調製法に従い調製する。必要に応じて試料を冷却する。水銀の定量の際は、◇必要に応
76 じて◇適切な安定剤を加える。

77 試料溶液：試料原液を適切な溶媒で希釈し、分析対象元素の最終濃度を検量線範囲内に調整する。

78 ブランク：試料溶液と同一のマトリックス溶液

79 元素分光システム

80 モード：ICP {注：冷却噴霧室(スプレーチャンバー)付装置が有効な場合がある[衝突(コリジョン)セル又は反
81 応(リアクション)セルの使用も有益であろう。]。}

82 検出器：質量分析計

83 洗浄液：◇通例は◇希釈溶媒

84 検量線：標準溶液1, 標準溶液2, ブランク

85 システム適合性試験用溶液：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に検量線範囲内のある濃度の分析対象元素
86 が含まれる標準溶液

87 システム適合性の要件

88 装置の稼働安定性：試料溶液の測定前後のシステム適合性試験用溶液から得られた結果を比較する。

89 適合基準：各分析対象元素について、システム適合性試験用溶液の理論濃度からの偏差が20%以下(注：試料
90 の無機物含量が高い場合は、システム適合性試験用溶液導入前に、キャリーオーバーが最小限となるように
91 システムをよく洗浄し、ブランクの測定により確認する。)

92 分析：製造業者の指定するプログラムと m/z に従い分析する。元の被験試料当たりの元素不純物量を算出す
93 る[注：マトリックスによる干渉(例：ヒ素の検出における塩化アルゴンの干渉)を補正するために適切な対
94 策を講じなければならない。]。

95 分析法のバリデーション要件

96 すべての分析法は以下に示すバリデーション要件に従ってバリデートされ、許容範囲内にあることが示され
97 なければならない。ある分析法が許容範囲に入っているかを示すために必要なバリデーションのレベルは、限
98 度試験か定量試験かにより異なる。バリデートされ、以下に記載する適合基準を満たす分析法は、使用に適し
99 ているとみなされる。◇妥当である場合には、元素不純物含量の評価目的に応じてバリデーションの方法及び
100 基準値を変更してもよい。また、誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法 (2.63)
101 に記載のシステム適合性基準を満たす上で必要な要件と異なる場合がある。◇

102 限度試験の手順

103 限度試験における分析能パラメーターとその許容範囲を以下に規定する。これらの要件を満たすことは適
104 切なシステム適合性試験と標準物質を用いてバリデーション試験を行い示されなければならない。試験の妥当

105 性は、適切な目標濃度において対象となる各分析対象元素を既知の濃度で添加された被験試料を用いて試験を
106 実施することにより示される。

107 検出感度

108 標準溶液：分析対象元素の標準物質を試料溶液と同一のマトリックス溶液に1.0Jの濃度で含むように調製した
109 もの

110 添加試料溶液1：分析対象元素を目標濃度になるように適切な標準物質を添加した試料溶液を、試料調製法の
111 項に従い溶解又は分解して調製する。

112 添加試料溶液2：分析対象元素を目標濃度80%となるように適切な標準物質を添加した試料溶液を、試料調製
113 法の項に従い溶解又は分解して調製する。

114 非添加試料溶液：被験試料を、添加試料溶液と同様の方法で溶解又は分解する。

115 適合基準

116 機器を用いない手順：添加試料溶液1は標準溶液と同等かそれ以上の強度又は例えば色によるシグナルレ
117 スポンスを示す。添加試料溶液2は添加試料溶液1よりも小さな強度又は例えば色によるシグナルレス
118 ポンスを示さなければならない(注：各添加試料溶液の強度又は例えば色によるシグナルレスポンスは、
119 非添加試料溶液の値以上である。)

120 機器を用いた手順：添加試料溶液1の繰り返し測定3回の平均値は、標準溶液の繰り返し測定で得られた平均
121 値の±15%以内である。添加試料溶液2の繰り返し測定の平均値は、標準溶液のシグナル強度又は値より小
122 さいな値を示さなければならない(注：各添加試料溶液から得られた値を非添加試料溶液から得られた値を用いて
123 補正する。)

124 特異性

125 分析法は、他の分析対象元素など含有の可能性のある成分やマトリックス成分の存在下でも、各分析対象元
126 素を特異的に評価できなければならない。

127 機器分析法における精度(併行精度)

128 試料溶液：分析対象元素の適切な標準物質を目標濃度になるよう添加した、被験試料の独立した6個の試料溶
129 液

130 適合基準

131 相対標準偏差：各分析対象元素について20%以下

132 定量試験の手順

133 定量試験における分析能パラメータとその許容範囲を以下に規定する。これらの要件を満たすことは適
134 切なシステム適合性試験と標準物質を用いてバリデーション試験を行い示されなければならない。

135 真度

136 標準溶液：適切な標準物質を用いて、試料溶液と同一のマトリックス溶液に0.5 ~ 1.5Jの範囲内で、3水準の
137 濃度の分析対象元素を含む溶液 \diamond 、並びにブランク \diamond を調製する。

138 試料：試料調製(分解又は溶解)前に、各分析対象元素の適切な標準物質を目標濃度 \diamond の50 ~ 150%の範囲内に
139 ある3濃度 \diamond となるように添加した被験試料を調製する。添加された標準物質の濃度は0.5~1.5Jの範囲にあ

140 り、少なくとも異なる3濃度なければならない。

141 適合基準

142 添加回収率：各濃度につき、3回繰り返し調製した試料から得られた添加回収率の平均が70～150%

143 **精度**

144 併行精度

145 試料：分析対象元素の適切な標準物質を目標濃度になるよう添加した、被験試料の少なくとも6個の独立し
146 た試料(同一ロットから得る)。◇又は、特定の範囲をカバーする少なくとも9回の繰り返し測定(3濃度それ
147 ぞれ3回の繰り返し測定)。◇

148 適合基準

149 相対標準偏差：各分析対象元素について20%以下($n=6$)

150 室内再現性

151 併行精度の分析を、分析日、装置、分析者のいずれか1つ以上を変え、再実施する。この分析結果を併行
152 精度分析の結果と合わせ、総分析数を12とする。

153 適合基準

154 相対標準偏差：各分析対象元素について25%以下($n=12$)

155 **特異性**

156 分析法は、他の分析対象元素など含有の可能性がある成分やマトリックス成分の存在下でも、各分析対象元
157 素を特異的に評価できなければならない。

158 **範囲及び直線性**

159 真度の要件を満たすことにより示す。

160 **定量限界**

161 ◇真度の適合基準に適合するとき、定量限界が確認できる。定量限界は目標濃度の50%以下でなければならな
162 い。◇

163 **用語**

164 濃い酸：分析の目的にかなう濃い硝酸、硫酸、塩酸又はフッ化水素酸◇若しくは適切に示された他の酸あるい
165 はそれらの混合物◇

166 試料溶液と同一のマトリックス溶液：試料溶液と同一の溶媒組成の溶液。水溶液の場合、試料溶液と同一のマ
167 トリックス溶液は試料溶液と同一の濃度の同一の酸及び水銀の安定化剤が用いられている。

168 分析対象元素：◇製剤中の存在量が管理されなければならない元素◇

169 目標限度値又は目標濃度：評価される元素不純物の許容値。目標限度値を超える場合は被験試料中の元素不純
170 物量が許容値を超えていることを示す。◇製剤中の目標限度値は、許容一日曝露量(PDE)を最大一日投与量で
171 除することで概算できる。また、元素不純物量の有意性を評価する場合には、PDEの30%(管理閾値)を最大一
172 日投与量で除した値を目標限度値とできる。さらに、製剤の構成成分中の元素不純物の許容濃度が設定されて
173 いるときには、許容濃度を目標濃度とできる。◇

174 J ：標準溶液及び試料溶液中の対象元素の最終濃度。目標限度値において装置の稼働範囲内に適切に希釈され

175 た対象元素の濃度(w/v)に相当する。もし、希釈が必要なければ、 J は目標限度値に等しい。例えば、一日投与
176 量10 gの経口固形剤の誘導結合プラズマ発光質量分析法(ICP-MS)を用いた分析における分析対象元素が
177 鉛とヒ素の場合は、これらの元素の目標限度値は0.5 $\mu\text{g/g}$ と1.5 $\mu\text{g/g}$ である。しかしながら、この場合、ICP-
178 MSの直線性の範囲はこれらの元素について0.01 ng/mLから0.1 $\mu\text{g/mL}$ であることが知られている。そのため、
179 装置の直線性の範囲で分析を行うために、少なくとも1:100の希釈係数が必要とされる。 J は鉛とヒ素につい
180 てそれぞれ5 ng/mLと15 ng/mLとなる(注:試料溶液の密度を考慮しなければならない場合がある)。
181 適切な標準物質:「適切な標準物質」が規定されている場合、◇原則として、◇国家計量機関(National metrology
182 institute : NMI)の認証標準物質(Certified reference materials : CRM)又はNMIのCRMにトレーサブルな標
183 準物質が用いられるべきである。
184 ◇クロスバリデーション: 妥当性が示された異なる分析法に対して、同じ試料を測定して、同様の結果が得ら
185 れることを確認する。◇